



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 c 127/16
C 07 d 49/34
C 07 d 51/28

Gesuchsnummer: 6014/65
(Teilgesuch ab 10533/61)
Anmeldungsdatum: 11. September 1961, 19 Uhr

Patent erteilt: 15. Oktober 1969
Patentschrift veröffentlicht: 28. November 1969

C

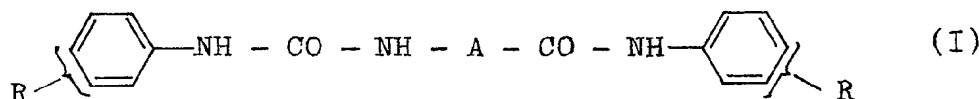
HAUPTPATENT

Dr. A. Wander AG, Bern

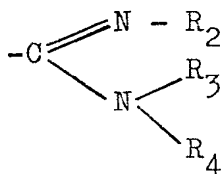
Verfahren zur Herstellung neuer mehrbasischer Verbindungen

Dr. Chem. Rudolf Hirt, Muri b. Bern, und Dr. Chem. Rudolf Fischer, Kehrsatz, sind als Erfinder genannt worden

1
Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer mehrbasischer Verbindungen der Formel:

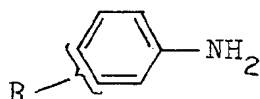


oder von Salzen davon. In Formel I bedeutet A Phenylen, R₁-substituiertes Phenylen, Phenylenamino oder R₁-substituiertes Phenylenamino. R₁ ist Halogen, Amino, Nitro, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acylamino oder Aminocarbonyl. Die Reste R sind direkt oder über das Zwischenglied -NH- mit dem Kern verknüpfte basische Gruppen der Formel:



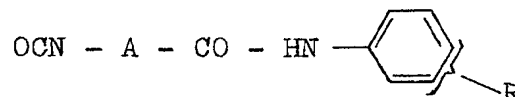
worin R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkoxyalkylgruppen oder gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen bedeuten, oder zusammen eine Di- oder Trimethylengruppe bilden, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, und R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet.

Die gewünschten Verbindungen werden erhalten, wenn man ein Amin der Formel:



2

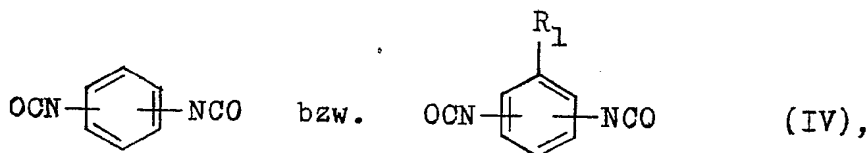
worin R die genannte Bedeutung hat, mit einem Isocyanat der Formel:



15
20
worin R und A die genannte Bedeutung haben, umgesetzt.

25
30 Die Umsetzung zwischen Amin und Isocyanat, bei welcher anstatt vom freien Amin auch von einem Salz oder einem reaktionsfähigen Derivat ausgegangen werden kann, wird zweckmässig in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder Pyridin, bei Temperaturen zwischen etwa 15 und 250 °C durchgeführt.

35 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A Phenylenamino oder R₁-substituiertes Phenylenamino bedeutet, wird die Reaktion zweckmässig so durchgeführt, dass man das Amin der Formel II direkt mit einem Diisocyanat der Formel:



worin R_1 die genannte Bedeutung hat, reagieren lässt. Hierbei entsteht intermediär eine Verbindung der Formel III, in welcher A Phenylenamino oder R_1 -substituiertes Phenylenamino bedeutet.

Die Verbindungen entsprechend Formel I können als freie Basen oder in Form ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren gewonnen werden. Als Salze der Basen gemäss Formel I seien diejenigen der Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Weinsäure, Maleinsäure, Oxalsäure, Citronensäure, Salicylsäure und dergleichen erwähnt. Durch besonders gute Löslichkeit zeichnen sich die Salze der Hydroxycarbonsäuren, Ketocarbonsäuren und Aminocarbonsäuren aus, insbesondere die Salze der Glykolsäure, Milchsäure, Zuckersäure, Schleimsäure, Ascorbinsäure, Heptagluconsäure, Galactosidogluconsäure, Gelactosido-heptagluconsäure, Lävulinsäure und der Glutaminsäure.

Die Herstellung löslicher Salze erfolgt zweckmässig, indem man die mehrbasische Verbindung in Wasser aufschlämmt und die zur Neutralisation erforderliche Menge der gewünschten Säure zusetzt, wobei die Base in Lösung geht. Gewünschtenfalls kann man das Salz durch Eindampfen oder Acetonzusatz in fester Form gewinnen. Die erhaltenen löslichen Salze ergeben haltbare, sterilisierbare Lösungen, die sich für Injektionszwecke eignen. Die Lösungen können auch weitere Substanzen enthalten, doch ist zu beachten, dass diese keine Fällungsmittel sein dürfen. So ist zur Herstellung isotonischer Lösungen Kochsalz nicht verwendbar, wenn das Chlorion die mehrbasische Verbindung ausfällen würde; in solchen Fällen eignet sich für diesen Zweck z. B. Glucose.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen mehrbasischen Verbindungen und ihre Salze sind neue Verbindungen. Sie besitzen pharmakologische Wirkung und eignen sich vor allem als Chemotherapeutika, insbesondere Tuberkulostatika und zur Therapie von Trypanosomenerkrankungen, sowie zur Krebsbekämpfung, insbesondere zur Bekämpfung der Leukämie. Ausserdem

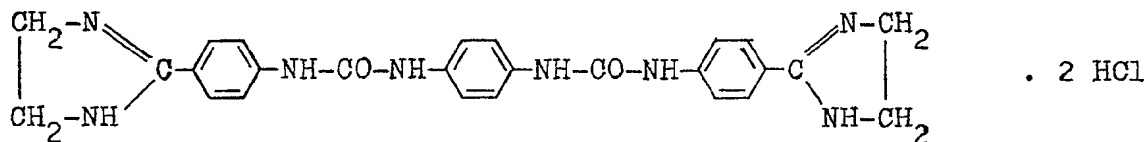
können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer, insbesondere pharmakologisch wirksamer Verbindungen benutzt werden.

Die antileukämische Wirkung wird bei der durch Übertragung von Krebszellen künstlich leukämisch gemachten Maus mit Wirkstoffmengen von etwa 1 bis 500 mg/kg/Tag erzielt und äussert sich in einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Die Überlebenszeit der Kontrolltiere zu 100 % gesetzt, beträgt die Überlebenszeit bei täglicher Verabreichung von 1 bis 500 mg/kg erfindungsgemäss erhaltener Produkte bis zu 400 % und mehr. Der Wirkstoff wird in gegebenenfalls isotonisch gemachter wässriger Lösung beziehungsweise Suspension i.v. oder i.p. gespritzt.

Zur Bekämpfung anderer Krebsarten sowie für allgemein chemotherapeutische Zwecke, insbesondere zur Tuberkulosebekämpfung, eignen sich auch andere Arzneiformen und Applikationsweisen. Zum Beispiel können Carcinome, Sarcome oder Tuberkuloseherde lokal behandelt werden, wobei eine Depotwirkung auftreten kann. Neben Lösungen beziehungsweise Suspensionen kommen für solche Zwecke auch pulver- oder salbenförmige Präparate in Frage, die ausser dem Wirkstoff die üblichen Hilfsstoffe enthalten.

Beispiel 1

4,86 g p-Phenylendiisocyanat (0,03 Mol) und 14,04 g p-Imidazolinoanilin-Dihydrochlorid (0,06 Mol) werden in einem Gemisch aus 70 ml Dimethylformamid und 20 ml absolutem Pyridin erhitzt. Während kurzer Zeit tritt völlige Auflösung ein, dann erscheint ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, mit Dimethylformamid und Alkohol gewaschen, in konzentrierter Ammoniaklösung suspendiert und während 4 Stunden stehen gelassen. Die freie Base wird abgenutscht und in heisser verdünnter Essigsäure gelöst. Auf Zusatz von Kochsalzlösung scheidet sich sofort das Dihydrochlorid der Formel

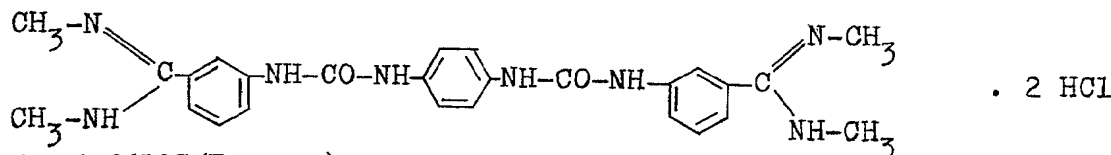


ab, welches abfiltriert, fünfmal mit Wasser gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 12,0 g, entsprechend 75 % der Theorie. Das Produkt schmilzt bei 325 °C unter Zersetzung.

Beispiel 2

2,0 g p-Phenylendiisocyanat und 8,0 g m-(N,N'-Dimethyl-amidino)-anilin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 40 ml Dimethylformamid und 10 ml

absolutem Pyridin unter Schütteln gelöst, dann während einer Stunde auf dem Dampfbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Hierauf filtriert man und versetzt das Filtrat mit 15 %iger Salzsäure. Es bildet sich ein Niederschlag, welcher abgenutscht, dreimal mit verdünnter Salzsäure und zweimal mit Aether gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Man erhält 6,8 g des Dihydrochlorids der Formel



vom Schmelzpunkt 265 °C (Zersetzung).

Tabelle 1


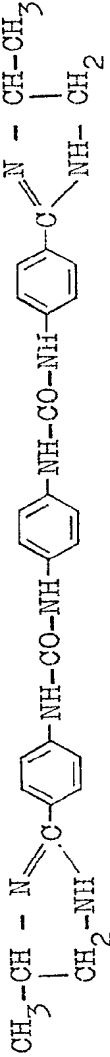
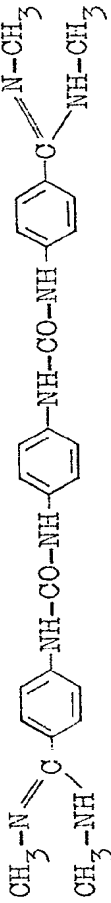
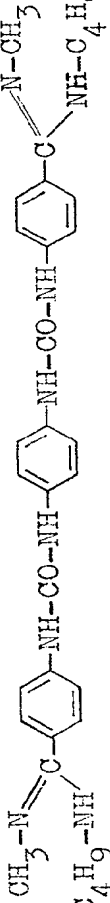
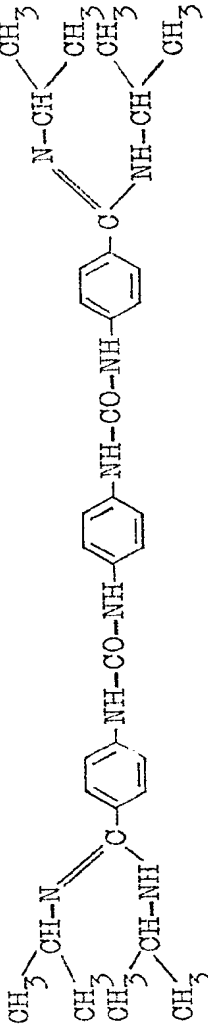
Bei- spiel	Produkt	Smp. * unter Zersetzung
3	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{Im} = \text{C} - \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right)$ 	Dihydrochlorid 362°C *
4		Dihydrochlorid 290°C *
5		Dihydrochlorid > 300°C *
6		Dihydrochlorid 295°C *
7		Dihydrochlorid 245°C *

Tabelle I (Fortsetzung)

8		Dihydrochlorid 365 °C *
9		Dihydrochlorid 255 °C *
10		Dihydrochlorid 285 °C *
11		Dihydrochlorid 220 °C *
12		Dihydrochlorid 275 °C *
13		Dihydrochlorid 265-270 °C
14		Dihydrochlorid 284 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

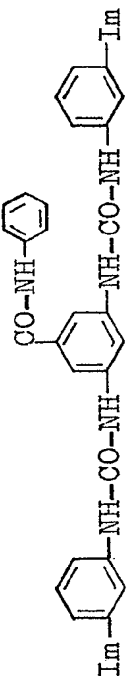
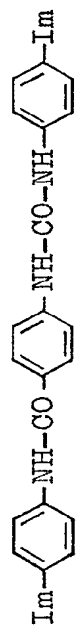
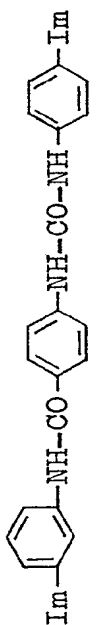
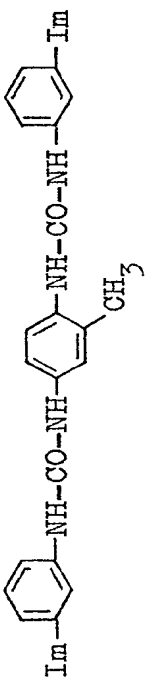
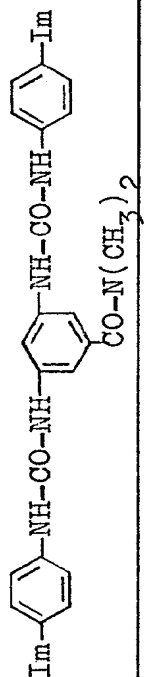
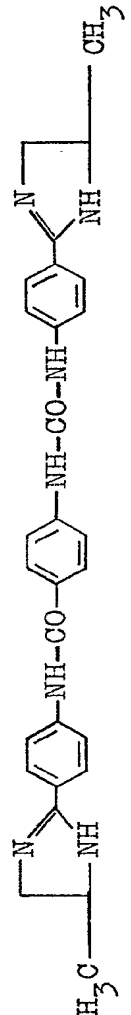
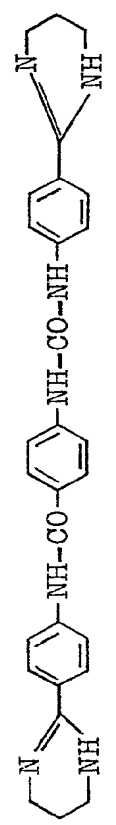
15		Dihydrochlorid 255 °C
16		Dihydrochlorid 320-330 °C *
17		Dihydrochlorid 295 °C *
18		Dihydrochlorid 255 °C *
19		Dihydrochlorid 292 °C *
20		Dihydrochlorid 290 °C *
21		Dihydrochlorid 352 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

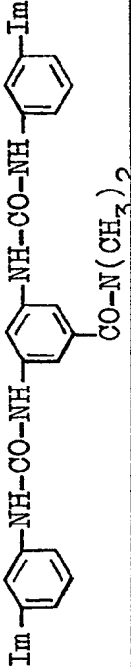
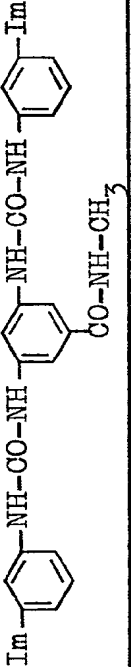
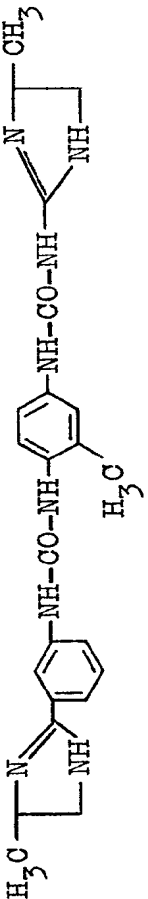
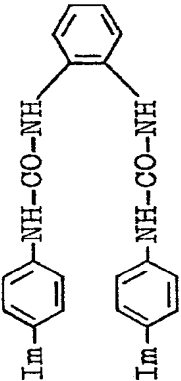
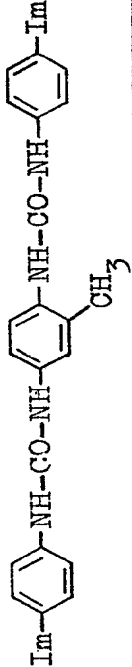
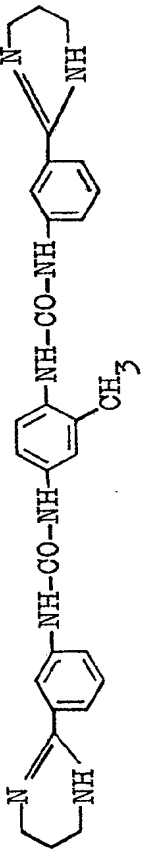
29		Dihydrochlorid 265 °C *
30		Dihydrochlorid 265 °C *
31		Dihydrochlorid 245 °C
32		Dihydrochlorid 370 °C
33		Dihydrochlorid 265 °C
34		Dihydrochlorid 280 °C

Tabelle I (Fortsetzung)

35		Dihydrochlorid 285 °C
36		Dihydrochlorid 280 °C *
37		Dihydrochlorid 335 °C *
38		Dihydrochlorid 310 °C *
39		Dihydrochlorid 295 °C *
40		Dihydrochlorid 280 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

41		Dihydrochlorid 300 °C *
42		Dihydrochlorid 330 °C *
43		Dihydrochlorid 255 °C *
44		Dihydrochlorid 300 °C *
45		Dihydrochlorid 354 °C *
46		Dihydrochlorid 328 °C *

Tabelle I (Fortsetzung)

54		Dihydrochlorid 330°C
55		Dihydrochlorid 300°C *
56		Dihydrochlorid > 340°C *

In der folgenden Tabelle II sind Angaben über die tuberkulostatische bzw. cancerostatische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Produkte zusammengestellt.

Die tuberkulostatische Wirkung wurde in vitro bestimmt durch Messung der niedrigsten molaren Konzentration (Molekulargewicht in mg/ml) des Wirkstoffes, welche eben noch das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis zu hemmen vermag. Die in der zweiten Kolonne angegebenen Werte entsprechen dem negativen Logarithmus dieser geringsten molaren Hemmungskonzentration.

Die cancerostatische Wirkung wurde an Mäusen bestimmt, in welchen künstlich verschiedene Krebsarten hervorgerufen worden waren.

Bei leukämisch gemachten Mäusen (Leukämie

1210*) wurde die Überlebenszeit der mit einem erfindungsgemäss erhaltenen Produkt behandelten Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bestimmt, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrollen zu 100 % gesetzt wurde. Zum Beispiel bedeutet eine mit der angegebenen Dosis erreichte Überlebenszeit von 200 %, dass die behandelten Leukämie-Tiere doppelt so lang überlebten wie die unbehandelten.

An soliden Tumoren, deren Typus in der dritten Kolonne von rechts angegeben ist, wurden Adenocarcinom 755* (= Ca), Ehrlich Ascites* (= EA) und Sarcom 180* (= Sa) untersucht. Hier wurde das Gewicht der Tumoren von mit erfindungsgemäss erhaltenen Produkten behandelten Tieren mit dem Tumorgewicht von unbehandelten Tieren verglichen, wobei letzteres zu 100 % gesetzt wurde. Eine in der Kolonne rechts angegebene Gewichtsreduktion auf z. B. 27 % bedeutet also, dass das Gewicht der Tumoren behandelter Mäuse lediglich 27 % desjenigen bei den Kontrollen ausmachte.

* Die Angaben beziehen sich auf das beim CCNSC benützte Klassierungssystem

Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatistische Wirkung			Solide Krebsarten		
		Leukämie		Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %				
1	4,3	165	196				
2	6,1						
3	6,4						
4	6,3						
6	6,5						
8				Sa	125	62	
9		330	360				
10	5,8	74	280				
12		25	160				
14	5,0	60	216				
15	5,6						
16	5,6	60	218				
17	5,9	15	245				
18	6,2	480	192				
19	4,7	60	250				

Tabelle II (Fortsetzung)

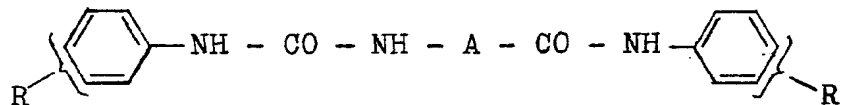
Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung			Solide Krebsarten		
		Leukämie		Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %				
20	6,9	15	277				
21	6,9	7,5	219				
22	5,6	9	205				
23	6,0	50	157				
24	5,9	31	286				
25	6,5	8	286				
26	5,6	18	202				
27		120	205				
30	6,1						
31	6,5						
32	4,7						
33	5,0	250	151				
34	6,2						
35	5,7						
36	5,4						

Tabelle 11 (Fortsetzung)

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				Gewichtsre- duktion %
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	
37	5,2					
38	4,9					
39	5,1					
40	5,3					
41	5,1					
42	6,2					
47	6,8					
48	6,3					
49	6,3					
50	5,7					
51	6,7					
52	5,4					
53	6,1	5	148			
54	6,3					
55	6,6					
56	6,5					

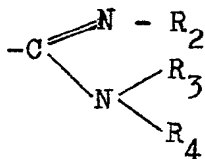
PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung mehrbasischer Verbindungen der Formel:

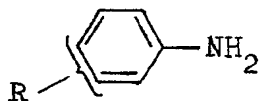


oder von Säure-Additionssalzen davon, worin A Phenyl-, R₁-substituiertes Phenyl-, Phenylamino oder R₁-substituiertes Phenylamino bedeutet; R₁ Halogen, Amino, Nitro, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Acyl-

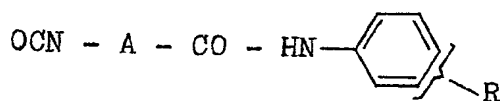
amino oder Aminocarbonyl darstellt; die Reste R direkt oder über das Zwischenglied -NH- mit dem Kern verknüpfte basische Gruppen der Formel:



darstellen, in welchen R₂ und R₃ gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkoxyalkylgruppen oder gerade oder verzweigte Alkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen bedeuten, oder zusammen eine Di- oder Trimethylengruppe bilden, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, und R₄ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet; dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel:



worin R die genannte Bedeutung hat, mit einem Isocyanat der Formel:



worin R und A die genannte Bedeutung haben, umgesetzt und das Reaktionsprodukt als freie Base oder in Form eines Säure-Additionssalzes gewinnt.

Dr. A. Wander AG

Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentbesitzes massgebend ist.